

十二指腸空腸バイパス手術のnon-alcoholic steatohepatitis (NASH) 改善効果の検証：食餌誘 発性NASHモデルラットでの検討

| | |
|--------|---|
| 著者 | 土屋 堯裕 |
| 号 | 85 |
| 学位授与機関 | Tohoku University |
| 学位授与番号 | 医博第3517号 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/00097154 |

(書式12)

| | |
|-----------|---|
| 氏 名 | つちや たかひろ 土屋 堯裕 |
| 学 位 の 種 類 | 博士 (医学) |
| 学位授与年月日 | 平成 28 年 3 月 25 日 |
| 学位授与の条件 | 学位規則第 4 条第 1 項 |
| 研 究 科 専 攻 | 東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻 |
| 学位論文題目 | 十二指腸空腸バイパス手術の non-alcoholic steatohepatitis (NASH) 改善効果の検証 ：食餌誘発性 NASH モデルラットでの検討 |
| 論文審査委員 | 主査 教授 海野 倫明 教授 阿部 高明 教授 木内 喜孝 |

論 文 内 容 要 旨

【背景と目的】非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) が世界的に増加しており、なかでも進行性の炎症と線維化を伴う非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic seatohepatitis : NASH) は肝硬変や肝細胞癌の発生源地として深刻な病態である。NASH の有効な治療法は確立されていないが、病的肥満に対する bariatric surgery が併存する NASH を改善させることが報告されており、その機序として胆汁酸シグナルの関与が示唆されている。しかし、bariatric surgery の NASH 改善効果における基礎研究は少なく、その詳細は不明である。本研究の目的は、bariatric surgery の一つである十二指腸空腸バイパス手術 (duodenal jejunal bypass : DJB) の NASH 改善効果およびその機序を、新規 NASH モデルラットを用いて明らかにすることである。【方法】ファストフードを模した高脂肪・高フルクトース食 (fast food diet : FFD) を Sprague-Dawley ラットに 12 週間与え NASH を誘発する。この NASH モデルラットに DJB を施行し、腸管を切離・再吻合するのみの sham 群と比較して NASH 改善効果を検証する。また、近年 metabolic modulator としての働きが注目されている胆汁酸に関して、DJB 術後の血中濃度や肝におけるトランスポーターの変化を調べ、DJB による NASH 改善効果の機序を探索する。【結果】FFD を投与したラットは、肥満とインスリン抵抗性を背景とした NASH を発症した。この NASH モデルラットに DJB を施行すると、体重増加が抑制されインスリン抵抗性が改善した。血漿中の aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase および NAFLD の活動性の指標となる病理組織スコア, NAFLD activity score は有意に低値であり、DJB の NASH 改善効果を認めた。DJB 群では血漿中の胆汁酸が高値であったほか、胆汁酸の核内受容体である farnesoid X receptor (FXR) とその下流の転写因子 small heterodimer partner (SHP) の mRNA 発現が肝において高値であった。FXR シグナルは肝における抗炎症作用を有することが報告されており、DJB 群において tumor necrosis factor α (TNF- α) や nuclear factor-kappa B (NF- κ B) といった炎症性サイトカインおよび転写因子の発現が低値であった。さらに、DJB 群では門脈血中の胆汁酸の上昇および肝における複数の胆汁酸トランスポーターの発現増加がみられ、小腸における胆汁酸再吸収の促進と肝から体循環への溢流が末梢血中の胆汁酸上昇の機序である可能性が見出された。【結語】FFD の投与によって、肥満に伴う NASH の病態を反映したラットモデルを作製した。同モデルを用いた実験において DJB の NASH 改善効果が示され、その機序として胆汁酸の抗炎症作用が重要であると考えられた。さらに DJB 術後の血中胆汁酸上昇に関して、腸管からの再吸収の増加がその機序である可能性が示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 十二指腸空腸バイパス手術の non-alcoholic steatohepatitis (NASH) 改善効果の検証
: 食餌誘発性 NASH モデルラットでの検討

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 生体調節外科学分野

学籍番号 B2MD5090 氏名 土屋 堯裕

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) が世界的に増加しており，なかでも進行性の炎症と線維化を伴う非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic seatohepatitis : NASH) は肝硬変や肝細胞癌の発生母地として深刻な病態である．NASH の有効な治療法は確立されていないが，病的肥満に対する bariatric surgery が併存する NASH を改善させることが報告されており，その機序として胆汁酸シグナルの関与が示唆されている．しかし，bariatric surgery の NASH 改善効果における基礎研究は少なく，その詳細は不明である．

そこで本研究では，bariatric surgery の一つである十二指腸空腸バイパス手術 (duodenal jejunal bypass : DJB) の NASH 改善効果およびその機序を，新規 NASH モデルラットを用いて検証することを目的とした．

本研究により，NASH モデルラットにおいて DJB が肝組織の脂肪化，炎症細胞浸潤および線維化を軽減し，NASH を改善させることが示された．血漿中の aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase や NAFLD の病理診断指標である NAFLD activity score の変化からは，特に抗炎症作用が NASH 改善効果の主体であることが示唆された．DJB 群では末梢血および門脈血中の胆汁酸が高値であり，肝組織中の胆汁酸取り込みトランスポーターの mRNA 発現が増加していた．また，胆汁酸をリガンドとする核内受容体 farnesoid X receptor (FXR) およびその下流の転写因子 small heterodimer partner (SHP) の mRNA 発現も増加しており，血中胆汁酸の増加に伴う FXR シグナル活性が NASH 改善効果の機序である可能性が示された．血中胆汁酸の分画測定では，FXR 活性の強い chenodeoxycholic acid (CDCA) の増加が顕著であった．また，肝における胆汁酸生合成の律速酵素である CYP7A1 の mRNA 発現は減少傾向であり，血中胆汁酸の増加は胆汁酸プールの増大ではなく，bypass 手術に伴う腸肝循環の改変による胆汁酸分布の変化であると考えられた．本研究の結果から，bariatric surgery の適応となる随伴疾患に NASH が含まれる可能性や，胆汁酸を標的とした NASH の新規治療法開発の礎となることが期待される．

本研究は，今後罹患者の増大が予想されるなか未だ有効な治療法が確立されていない NASH の診療において新たな治療戦略の可能性を見出す有意義なものであり，その論旨も理論的，科学的であり学位の授与に相応しい意義深い研究であると言える．

よって，本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める．